

**Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa**  
**Trabalho final do Mestrado Integrado em Medicina**  
**Ano letivo 2015/2016**



**Síndromes auto-inflamatórias: análise dos dados  
registados no Reuma.pt de um centro universitário**

**Clínica Universitária de Reumatologia**

**Discente: Emanuel Santos Esgaio nº15467**

**Orientadora: Dr<sup>a</sup> Filipa Oliveira Ramos**

**Diretor: Professor Doutor João Eurico Fonseca**

**Lisboa, 5 de Abril de 2016**



## **Agradecimentos**

Expresso a minha gratidão a todos aqueles que contribuíram para a concretização deste trabalho:

Prof. Doutor João Eurico Fonseca – Director da Clínica de Reumatologia do Hospital de Santa Maria

Dr<sup>a</sup> Filipa Oliveira Ramos – Orientadora de tese. O meu muito obrigado pelo apoio, orientação e paciência.

Ao meus pais, pela contínua inspiração diária.

Ao meus amigos pela paciência e motivação constante.

## **Índice**

<b>Abreviaturas.....</b>	<b>5</b>
<b>Resumo.....</b>	<b>6</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>7</b>
<b>Introdução.....</b>	<b>8</b>
<b>Registo Nacional de Doentes Reumáticos (Reuma.pt) .....</b>	<b>10</b>
<b>Objetivo.....</b>	<b>13</b>
<b>Metodologia.....</b>	<b>13</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>14</b>
<b>Discussão.....</b>	<b>20</b>
<b>Conclusão.....</b>	<b>24</b>
<b>Referências.....</b>	<b>25</b>

## **Abreviaturas**

**AINEs** - Anti-inflamatórios não esteroides

**CAMPS** – Psoríase mediada por CARD14 (*CARD14-mediated psoriasis*)

**CRMO** – Osteomielite crónica multifocal recorrente (*Chronic recurrent multifocal osteomyelitis*)

**FMF** - Febre Mediterrânica Familiar (*Familial Mediterranean Fever*)

**MVD** – Deficiência de mevalonato cinase (*mevalonate kinase deficiency*)

**MVK** - Mevolanato Cinase (*mevalonate kinase*)

**PFAPA** – Síndrome da febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite (*Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Cervical Adenitis*)

**SAIs** - Síndromes Auto-inflamatórias

**SAIND** – Síndrome Auto-inflamatório não definido

**TRAPS** - Síndrome periódico associado ao receptor-1 do fator tumoral de necrose – (*TNF receptor 1-associated periodic syndrome*)

**Nota:** Todas as abreviaturas são as iniciais em Inglês, com exceção das abreviaturas AINEs, SAI e SAIND, que representam as iniciais em Português.

## **Resumo**

**Introdução:** As síndromes auto-inflamatórias (SAIs) são um grupo de condições clínicas raras, em crescente conhecimento fenotípico e de marcadores genéticos. Registos multicêntricos das SAIs permitem um melhor conhecimento das manifestações clínicas e do curso da doença.

**Objetivo:** Realizar a análise das características clínicas e genéticas SAIs dos doentes do Hospital de Santa Maria registados no protocolo das SAIs do Reuma.pt.

**Metodologia:** Os critérios de inclusão no protocolo SAI do Reuma.pt são o diagnóstico de SAIs monogénico ou de SAI com fundo genético desconhecido. Os dados clínicos anteriores a Outubro de 2013 foram registados de forma retrospectiva e os posteriores a esta data de forma prospetiva.

**Resultados:** Foram analisados 43 doentes (26 do sexo masculino e 17 do sexo feminino). A idade média da amostra foi de  $10,4 \pm 4,9$  anos, com idade média no início da doença de  $3,9 \pm 3,6$  anos, com duração média de doença de  $6,5 \pm 3,8$  anos. O tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de  $2,2 \pm 2,1$  anos. Realizados os seguintes diagnósticos: FMF (n=1), MKD (n=2), TRAPS (n=1), CAMPS (n=1), PFAPA (n=27), CRMO (n=4) e SAIND (n=7). Confirmadas 3 mutações de SAIs monogénicos. Cinco doentes encontravam-se a realizar terapêutica biotecnológica.

**Conclusão:** Através do registo das SAIs de forma sistemática pode-se compreender melhor o curso da doença, resposta ao tratamento e prognóstico.

## Summary

**Introduction:** Auto-inflammatory diseases (AIDs) are a rare and newly understood group of conditions with expanding phenotypes and genetic markers. Multicentre AIDs registries enable a better understanding of clinical features and outcomes of such diseases.

**Objective:** The aim of the present work is the assessment of clinical and genetic features of AIDs of the Hospital Santa Maria registered at Reuma.pt AIDs protocol.

**Methods:** Inclusion criteria in this protocol are monogenic AIDs or clinically confirmed AID with unknown genetic background. Previous clinical data to October 2013 were analyzed retrospectively and subsequent clinical data to this date analyzed prospectively.

**Results:** 43 patients (26 males and 17 females) registered at Hospital Santa Maria were analysed. Mean age was  $10,4 \pm 4,9$  years, mean age at disease onset was  $3,9 \pm 3,6$  years, disease duration was  $6,5 \pm 3,8$  years and mean time between symptoms onset and clinical diagnosis was  $2,2 \pm 2,1$  years. The following diagnosis have been identified: FMF (n=1), MKD (n=2), TRAPS (n=1), CAMPS (n=1), PFAPA (n=27), CRMO (n=4), and undefined AID (n=7). Confirmed 3 mutations for monogenic AID. Five patients were under biologic therapy.

**Conclusion:** Through this register AIDs can be systematically investigated paving the way to a better understanding of disease course, treatment responses and prognosis.

## **Introdução**

As síndromes auto-inflamatórias (SAIs) são um grupo de condições clínicas heterogêneas, caracterizadas por episódios recorrentes de inflamação sistêmica, sem etiologia infecciosa, neoplásica ou auto-imune [1]. São provocadas por perturbações da ativação do inflamassoma e/ou outras alterações da imunidade inata, com base genética conhecida na maioria dos casos. A febre é habitualmente uma das manifestações principais e os outros sintomas associados são similares e previsíveis, com duração dos episódios de dias ou semanas e intervalos assintomáticos de semanas ou meses [1,2]. As SAIs podem ser de etiologia monogénica, contudo muitas SAIs tem um componente multifatorial marcado [1,2,3]. De realçar que o melhor grupo estudado das SAIs são as causadas por defeitos monogénicos em proteínas da imunidade inata, tendo alguns pontos de contacto com as imunodeficiências primárias [4,5]. A designação destas síndromes teve como base o pressuposto da ausência de alterações das células do sistema imunitário adaptativo, como células T auto-reativas ou a presença de auto-anticorpos na origem da sua patogénese, ao contrário de outras doenças mais prevalentes imunomediadas, como as Artrites Idiopáticas Juvenis, excluindo a forma sistémica, ou o Lúpus Eritematoso Sistémico [4,5]. Contudo, a separação virtual entre doenças auto-inflamatórias (com maior componente de imunidade inata) e doenças autoimunes (com maior componente de imunidade adaptativa) está gradualmente a desaparecer [4]. Atualmente o conceito de doença imunológica contínua (com envolvimento de ambos os componentes auto-inflamatório e auto-imune) começa a ser lentamente adotado para a classificação das SAIs. Um exemplo que contribuiu para a alteração deste conceito foi a doença de Behçet [4]. A fisiopatologia da doença de Behçet sugere o envolvimento dos dois componentes do sistema imunitário, inata e adaptativo, para o desenvolvimento da doença, ou seja, existe uma base auto-inflamatória assim como autoimune para a génese e/ou manifestação da doença [4-6]. De realçar que os autores que inicialmente propuseram o termo doença auto-inflamatória sugerem que esta deva ser revista com base nos conhecimentos fisiopatológicos atuais na génese das SAIs (aumento da inflamação mediada pelo sistema imunitário inato com significativa predisposição genética) [4-6].

As SAIs são na sua maioria doenças com manifestações clínicas em idade pediátrica, em que a manifestação mais comum, mas não universal, é a febre recorrente, que se pode apresentar por intervalos regulares ou irregulares, ou até, de forma rara, de forma contínua. Sendo a febre o sintoma mais comum encontrado na prática clínica pediátrica [5], é fundamental que todos os médicos estejam atentos às suas características, já que a caracterização da febre tem um papel central para a identificação de um número considerável de SAIs. De facto as SAIs são também conhecidas como síndromes hereditárias de febre periódica ou recorrente [2-6].



O conhecimento fenotípico e genotípico deste grupo de doenças tem crescido na última década de forma quase exponencial, contudo a informação baseada na evidência ainda é escassa para um grande número de SAIs [1,2,3]. As SAIs são condições com baixa prevalência, sendo consideradas doenças raras. Isso fez com que durante várias décadas as manifestações clínicas, correlação genótipo-fenótipo, influência ambiental, resposta ao tratamento e curso da doença fossem difíceis de caracterizar devido à falta de coortes bem construídas com um número significativo de doentes. Para responder a esse problema foram criados registos de doentes com SAIs, multicêntricos e internacionais, como por exemplo, o *Eurofever project* [1,2]. Isso permitiu uma melhor caracterização, padronização e construção de coortes com significância estatística [1,2,7]. Não é demais realçar que as bases de registos de doentes são um instrumento de extrema importância para o estabelecimento de correlações genótipo-fenótipo, da história da doença, de critérios de diagnóstico, do tratamento e de orientações clínicas baseadas na evidência [1-3;7]. Como referido anteriormente, as SAIs são perturbações com baixa prevalência que se manifestam predominantemente em idade pediátrica, tornando-se de inegável valor o diagnóstico atempado/precoce deste tipo de doença. Os ganhos para os doentes, famílias e sistema de saúde são inegáveis. Ao realizar-se o diagnóstico precoce evita-se a realização de exames médicos não-invasivos e invasivos, assim como cirurgias desnecessárias evitando-se a diminuição da qualidade de vida quer dos doentes quer da sua família [1,6,8]. Para o diagnóstico clínico precoce das SAI, é necessário o reconhecimento das manifestações clínicas frequentes destas perturbações. De realçar que o diagnóstico (presuntivo) ser predominantemente realizado pela clínica, a confirmação definitiva das SAIs monogénicas só é possível com recurso a análise genética através da identificação de mutações em genes ou exões associados a doença auto-inflamatória [2,4]. Assim torna-se impreterível que todos os médicos de Medicina Geral e Familiar e todos aqueles que tenham na sua prática clínica doentes em idade pediátrica reconheçam os sinais e sintomas precocemente de forma a proceder a uma referenciação de forma expedita de modo a permitir um diagnóstico atempado e terapêutica adequada o mais precocemente possível [2,5,6,8]. Não é demais referir que em muitas destas síndromes a precocidade do diagnóstico é essencial para prevenir sequelas físicas e para garantir a qualidade de vida ao doente e sua família [5-7]. Devido há “baixa rentabilidade” atual da análise genética e ao custos económicos inerentes, é importante encontrar ferramentas clínicas, como por exemplo, bases de registo de doentes que possam fornecer critérios diagnósticos com base na clínica suportados por evidência estatística (*evidence based medicine*) [1-3,5,6]. Uma das desvantagens atuais da análise genética é o rastreio de um número limitados de genes, não havendo a pesquisa por sistema de variantes genéticas e polimorfismos funcionais, por exemplo [5]. Presentemente torna-se fundamental a validação de algoritmos, com base na evidência, para estabelecer quais os

doentes que devem realizar testes genéticos [1,2,5]. Num futuro próximo, com o aumento da capacidade de sequenciação de um maior número de genes, e por que não, do genoma humano de forma rápida e acessível, a análise genética poderá, se for de interesse, realizar-se em todos os doentes, contudo ainda não se chegou a essa fase [4]. Como referido anteriormente, além do aumento do conhecimento genético fundamental para a compreensão das alterações moleculares envolvidas na génese das SAIs, é necessário realizar em paralelo registos multicêntricos em larga escala para compreender este novo grupo de doenças, e perceber por exemplo, qual o papel/influência do ambiente na proteção ou agravamento das SAIs [4]. É por isso que bases de registo, como o registo nacional de doentes reumáticos (Reuma.pt), são fundamentais para a melhor compreensão destes distúrbios raros e para o atingimento das metas enumeradas. As bases de registo de doentes são assim uma ferramenta sólida de investigação translacional na área das doenças reumáticas raras que pode servir como base para a formulação de orientações clínicas baseadas na evidência [1,9,10].

### **Registo Nacional de Doentes Reumáticos (Reuma.pt) e protocolo das Síndromes Auto-inflamatórias**

A base de registo reuma.pt encontra-se disponível em versão web online desde Abril de 2012 [9,10]. Tem como objetivo o registo prospetivo dos doentes com patologia reumática em Portugal Continental, assim como nos arquipélagos da Madeira e Açores, contando também já com a contribuição de alguns centros internacionais. Um dos objetivos iniciais do registo foi a comparação a longo prazo da eficácia e segurança do tratamento, assim como efeitos secundários e co-morbididades nos doentes sob terapêuticas biotecnológicas [9,10], porém esses objetivos rapidamente cresceram e estão atualmente registados mais de 15 000 doentes reumáticos.

Esta plataforma é semelhante a um registo clínico eletrónico e está otimizado para o registo em tempo real durante a observação médica. Os dados são inseridos em formatos padronizados, através de mais de uma centena de listas de classificações, que incluem manifestações clínicas, critérios de inclusão, caracterização de episódios, fármacos e efeitos secundários da terapêutica, entre outros [9].

Em relação ao protocolo das SAIs, foi introduzido em 2013 (figura 1). O registo da informação clínica destes doentes permite, por um lado, a comparação do tratamento e sua eficácia, mas também das características clínicas e evolução destas doenças, constituindo assim uma valiosa ferramenta para a investigação translacional e clínica nesta área.

**Figura 1** - Pagina inicial da base de registo da Reuma.pt.

Para além dos ecrãs já habituais de identificação e antecedentes dos doentes presentes na reuma.pt, este novo protocolo conta com ecrãs especificamente criados para o registo das características clínicas destas doenças. São exemplos disso:

- os ecrãs que incluem os critérios de classificação que se encontram definidos para algumas destas síndromes
- o ecrã dos dados clínicos gerais onde se encontra um campo para caracterização detalhada das características da febre e do estudo genético
- o ecrã das manifestações de órgãos e sistemas onde estão listadas as principais manifestações de todas estas síndromes
- o ecrã dedicado aos parâmetros inflamatórios que inclui a proteína amilóide A sérica
- os ecrãs dedicados a índices de atividade da doença, para as doenças em que estes estão definidos (apenas surgem se estiverem selecionados estes diagnósticos)

Sociedade Portuguesa de Reumatologia  
Reuma.pt  
Registo Nacional de Doentes Reumáticos  
Rheumatic Diseases Portuguese Register

COM O APOIO DE  
MSD Roche Pfizer ucb abbvie

Protocolo da Consulta

Síndromes autoinflamatórias  
Inconsistências na consulta  
Dados Gerais  
Identificação  
Situação Clínica  
Escolaridade  
História Perinatal e Família  
Dados Clínicos Gerais  
Critérios de classificação  
Lembretes do Doente  
Manifest. Órgãos e Sistemas  
Antecedentes Familiares  
Cirurgias e Procedimentos  
Patologias Associadas  
Vacinas  
Avaliação da doença  
Parâmetros Inflamatórios  
Articulações  
EVA  
HAQ  
CHAQ  
FACIT  
AIDAI  
Laboratório  
Imagiologia

Dados Clínicos Gerais  
Consulta 1 de 1, registada em 2014-01-29  
Nome: Rodrigo Catalão Alvarinho  
N.º Processo: 636822  
Idade: 18  
Consultas: 2014-01-28\_22:43  
Voltar  
Imprimir

**Diagnóstico**  
Diagnóstico: Síndrome periódica associado ao receptor do factor de necrose tumoral (TRAPS)  
Dermatose neutrofilica atípica crónica associada a lipodistrofia e febre (CANDLE)  
Febre mediterrânica familiar (FMF)  
Artrite granulomatosa pediátrica (S. Blau)  
Reumatologia: Doença de Still com início no adulto  
Síndrome neurológico cutâneo e articular infantil crónico (CINCA/NOMID)  
Síndrome de Muckle-Wells

**Referências**  
Proveniência: Síndrome autoinflamatório familiar associado ao frio (FCAS)  
Outra proveniência: Síndrome periódica associado ao receptor do factor de necrose tumoral (TRAPS)  
Síndrome periódica associada à criopirina (CAPS)  
Síndrome de PFAPA  
Osteomielite multifocal crónica recorrente (CRMO)  
Deficiência em mevalonato cinase (MKD)

**Características**  
Duração média: Síndrome de artrite piogénica estéril, piodermite gangrenosa e acne (PAPA)  
Temperatura: Síndrome de Majeeb  
N.º episódios: Deficiência de antagonista do receptor da interleucina-1 (DIRA)  
Intervalos entre episódios: Deficiência de antagonista do receptor da interleucina-36 (DITRA)  
Síndrome de piodermite gangrenosa, acne e hidradenite supurativa (PASH)  
Síndrome de artrite piogénica, piodermite gangrenosa, acne e hidradenite supurativa (PAPASH)  
Síndrome autoinflamatório não definido  
Outros:

as 1996 05  
ico 2000 02  
ada Sim Não  
mutação:  
completa

Expandir Colapsar

Figura 2 – SAls monogénicos considerados pelo protocolo na base de registo Reuma.pt.

## **Objetivo**

O objetivo deste trabalho é a análise das características clínicas e genéticas das síndromes auto-inflamatórias (SAIs) dos doentes do Hospital de Santa Maria (HSM) registados no protocolo das SAIs do Registo Nacional de Doentes Reumáticos, Reuma.pt.

## **Metodologia**

Desde Setembro de 2013, o Registo Nacional de Doentes Reumático, Reuma.pt, possui um protocolo direcionado para o registo das SAIs. Os critérios de inclusão neste protocolo são o diagnóstico de SAI monogénico ou de SAI com fundo genético desconhecido. As SAIs monogénicas incluídas no protocolo são a febre mediterrânica familiar (FMF), a deficiência de mevalonato cinase (MVD), a psoríase mediada por CARD14 (CAMPs), a síndrome periódica associado ao receptor-1 do fator tumoral de necrose (TRAPS), a síndrome periódica associado à criopirina (CAPS), a dermatose neutrofílica atípica crónica com lipodistrofia e temperatura elevada (CANDLE), síndrome Blau, artrite estéril piogénica, artrite piogénica - piodermia gangrenosa - acne (PAPA), síndrome Majeed, deficiência do antagonista do recetor IL-1B (DIRA), deficiência do antagonista do recetor IL-36 e outras síndromes auto-inflamatórias tipo deficiência de anticorpo associado a PLCG2 e desregulação imunitária (APLAID). A síndrome da febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite (PFAPA) e a osteomielite crónica multifocal recorrente (CRMO) são incluídas no grupo de SAIs com fundo genético desconhecido. Síndrome auto-inflamatória não definido (SAIND) refere-se a SAIs clinicamente confirmados com mais de 3 episódios autolimitados de febre  $>38^{\circ}\text{C}$ , com aumento dos parâmetros inflamatórios e com intervalos assintomáticos entre episódios em criança saudável. A informação do registo foi analisada em relação às manifestações genéticas, epidemiológica e clínica. Não foram consideradas nesta análise doenças de base auto-inflamatória inicialmente incluídas neste protocolo como a Doença de Behçet, a AIJ sistémica e a doença de Still do adulto, por estarem a serem registados noutros protocolos da Reuma.pt.

A recolha de dados foi realizada a partir da consulta da informação clínica disponível nos registos clínicos eletrónicos dos doentes do HSM. Foi iniciada em Dezembro de 2015 e terminou em Janeiro de 2016. A recolha de dados cumpre os critérios de legais da comissão nacional de proteção de dados e comissões éticas locais. Foi obtido o consentimento informado de todos os doentes incluídos nesta análise.

## Resultados

Em Dezembro de 2015, no protocolo das SAIs do Reuma.pt estavam registados 43 doentes. A tabela 1 resume as características da amostra analisada.

A análise contou com 43 doentes, 26 doentes do sexo masculino (59%) e 17 do sexo feminino (41%). Com exceção de 3 doentes, todos os outros doentes apresentavam menos de 18 anos de idade, com uma média de idades de  $10,5 \pm 4,9$  anos, sendo o intervalo de idade compreendido entre os 4,2 e os 23,3 anos. A idade média de início da doença foi de  $3,9 \pm 3,6$  anos, apresentando a amostra uma duração de doença de  $6,5 \pm 3,8$  anos. O tempo entre o início da sintomatologia e o diagnóstico foi de  $2,2 \pm 2,1$  anos. Não foi encontrado nenhuma família com consanguinidade nem com história familiar de síndromes auto-inflamatórias em toda a amostra analisada. Todos os doentes eram leucodérmicos e sem antecedentes de origem étnica judaica, turca, arménia ou árabe.

A amostra apresentava 5 doentes (11,6%) com diagnóstico de síndromes auto-inflamatórias monogénicas, 31 doentes (72,1%) com condições multifatoriais com fundo genético desconhecido (CRMO+PFAPA) e 7 doentes (16,3%) com síndrome auto-inflamatória não definido (tabela 1). Dos 5 doentes com síndromes auto-inflamatórias monogénicas foi realizado 1 diagnóstico clínico de FMF, 1 de TRAPS, 1 de CAMPS e 2 de MKD (tabela 1). Na presente análise, 14 doentes (33% da amostra) com manifestações clínicas compatíveis com SAI monogénica ou doentes com quadros clínicos incompletos realizaram análise genética. Três doentes (21%) apresentavam mutações em genes ou exões que confirmaram a SAI monogénica (tabela 2). No doente com TRAPS foi detetada uma mutação de baixa penetrância e uma das mais comuns [8], a R92Q (substituição do aminoácido arginina pelo aminoácido glutamina na posição 92). Outra mutação identificada foi a alteração c.1129G>A (p.Val377Ile) c.455G>A (p.Cys152Tyr) no doente com MVD. No doente com CAMPS foi detetada a mutação no gene CARD14 (tabela 2). Assim, no grupo das SAIs monogénicas, foram realizadas 5 análises genéticas, tendo-se registado uma taxa de identificação de mutações associadas a doença auto-inflamatória monogénica de 60% (3 em 5). Em relação ao tratamento, 3 dos 5 doentes com SAIs monogénicos realizaram terapêutica biotecnológica (tabela 1). Um doente com MVD foi tratado com canacinumab e um doente com TRAPS foi tratado com etanercept. O doente com TRAPS suspendeu o etanercept ao fim de 7 meses por ineficácia do mesmo. O doente com CAMPS realizou inicialmente terapêuticas biológicas com etanercept e adalimumab, encontrando-se a realizar atualmente ustecinumab, com boa resposta terapêutica (tabela 1). Até à data da análise não existe referência no processo clínico de efeitos adversos e a resposta clínica nos doentes que ainda se encontram sob terapêutica biotecnológica tem sido a esperada com controlo da atividade da doença e normalização dos parâmetros inflamatórios, incluindo

a substância amiloide A sérica. Todos os doentes com SAIs monogénicos continuam a ser seguidos no HSM.

Dos 31 doentes com condições multifatoriais com fundo genético desconhecido (CRMO+PFAPA), 4 doentes apresentavam o diagnóstico de CRMO e 27 doentes o diagnóstico PFAPA. Os doentes com CRMO apresentavam uma média de idades de  $18,9 \pm 2,4$  anos, e no início da doença uma idade média de  $12,4 \pm 2,4$  anos, com duração de doença de  $6,5 \pm 2,2$  anos. O tempo entre o início da sintomatologia e o diagnóstico foi de  $1,2 \pm 0,9$  anos. Em relação ao tratamento, 3 dos doentes realizaram pamidronato e corticosteroide e 1 metotrexato e corticosteroide (tabela 1) com controlo adequado da doença.

Estavam registados 27 doentes com PFAPA. A maioria dos doentes apresentou manifestações clínicas por volta dos  $3,2 \pm 2,4$  anos, com uma duração de doença de  $6,3 \pm 3,1$  anos e ocorrendo um atraso no diagnóstico de  $2,1 \pm 1,9$  anos. Dos 27 doentes com PFAPA, 5 realizaram análise genética para pelo menos um gene associado a doença auto-inflamatória monogénica pela presença de quadros clínicos incompletos ou manifestações clínicas atípicas na apresentação. Não foi encontrada nenhuma mutação (tabela 1 e 2). Todos os doentes registados estavam a realizar corticosteróide quando necessário para controlo das crises, com boa resposta. Apenas 1 doente apresentou icterícia 30 minutos após a toma do corticosteroide (Lepicortinolo® 20 mg) em 1 toma. A tabela 3 resume as características da febre no grupo de doentes com diagnóstico de PFAPA. Durante a crise febril, todos os doentes apresentavam uma febre superior a  $38^{\circ}\text{C}$ , com duração média da febre de 2 a 5 dias em 85% dos doentes com PFAPA. Em relação ao número de crises por ano, 44 % dos doentes com PFAPA apresentavam entre 7 e 12 crises por ano, e 40% apresentavam mais de 12 crises por ano até ao início do tratamento. Em relação ao padrão da crise, 89% dos doentes com PFAPA apresentavam um padrão regular. Em crise, todos os doentes apresentavam uma elevação dos marcadores de inflamação (proteínas de fase aguda).

Em relação aos 7 doentes diagnosticados com SAIN, os doentes apresentaram manifestações clínicas por volta dos  $4,4 \pm 3,6$  anos, com uma duração de doença de  $7,0 \pm 6,1$  anos, com um atraso no diagnóstico de  $2,1 \pm 2,5$  anos. Quatro dos sete doentes realizaram análise genética que se revelou negativa para as mutações pesquisadas (tabela 2). A tabela 4 caracteriza as manifestações clínicas apresentadas pelos doentes diagnosticados com SAIN. Em relação a estes doentes, a crise febril era caracterizada por uma febre superior a  $38^{\circ}\text{C}$ , com duração média da febre de 2 a 5 dias em 43% dos doentes, e entre 6 e os 10 dias em 29% dos doentes. Em relação ao número de crises por ano, 43% dos doentes com SAIN apresentavam entre 2 e 6 crises por ano e 29% entre 7-12 crises por ano até ao início do tratamento. Em relação ao padrão da crise, 57% dos doentes apresentavam um padrão

regular e 43% um padrão irregular. Estes doentes apresentavam concomitantemente com as crise febris outras manifestações clínicas como artralguas em 86% dos doentes, dor abdominal em 57%, e cefaleias em 43% dos doentes (tabela 4). Um dos doentes com SAIND estava a realizar terapêutica biotecnológica com canacinumab por dependência de corticoterapia para controlo das crises.



**Tabela 1-** Análise da amostra dos doentes registados no protocolo dos SAIs no HSM. Idade e tempo em anos.

Doença	Nº de doentes	M/F	Idade média: (Intervalo)	Idade média no início da doença	Anos de Doença	Tempo médio entre início dos sintomas e diagnóstico	Estudo genético	Mutação Identificada	Tratamento
<b>FMF</b>	1	1:0	13,5	1,7	11,7	7	1	0	Colquicina
<b>TRAPS</b>	1	1:0	20,9	1,1	19,9	3,8	1	1	Etanercept
<b>CAMPS</b>	1	1:0	4,8	0,8	4	1,1	1	1	Ustekinumab
<b>MKD</b>	2	0:2	5,8±0,3	0,5±0,3	5,6±0,1	2,1±0,9	2	1	Corticoide; Canacinumab
<b>CRMO</b>	4	4:0	18,9±2,4	12,4±2,4	6,5±2,2	1,2±0,9	0	0	Pamidronato (3); Metotrexato(1); Corticoide (4)
<b>PFAPA</b>	27	15:12	9,2±2,9	3,2±2,4	6,3±3,1	2,1±1,9	5	0	Corticoide (27)
<b>SAIND</b>	7	4:3	11,4±6,7	4,4±3,6	7,0±6,1	2,1±2,5	4	0	Corticoide (3); AINES (1); Canacinumab (1); Sem tratamento (2)
<b>Total</b>	43	26:17	10,4±4,9	3,9±3,6	6,5±3,8	2,2±2,1	14	3	

**Tabela 2:** Análises genéticas realizadas na amostra  
e mutações identificadas nas SAIs monogénicas.

<b>Doença</b>	<b>Estudo Genético</b>	<b>Nº de Mutações</b>	<b>Mutação Identificada</b>
<b>FMF</b>	1	0	Gene MEFV sem mutações
<b>TRAPS</b>	1	1	R92Q
<b>CAMPS</b>	1	1	CARD 14
<b>MKD</b>	2	1	c.1129G>A (p.Val377Ile) c.455G>A (p.Cys152Tyr)
<b>PFAPA</b>	5	0	Sem mutações nos genes MEFV, TNFRSF1A, MKD e NLRP3
<b>SAIND</b>	4	0	Sem mutações nos genes MEFV, TNFRSF1A, MKD e NLRP3

**Tabela 3:** Caracterização da febre na síndrome PFAPA

<b>Caracterização da febre</b>	<b>PFAPA - nº de doentes (%)</b>
<b>Duração da crise</b>	
<2d	0
2-5d	23 (85%)
6-10d	4 (15%)
>10	0
<b>Temperatura &gt;38°C</b>	27 (100%)
<b>Nº de crises por ano</b>	
1	0
2 – 6	4 (15%)
7 – 12	12 (44%)
>12	11 (40%)
<b>Padrão</b>	
<b>Regular</b>	24 (89%)
<b>Irregular</b>	3 (11%)

**Tabela 4 – Manifestações clínicas das SAIND**

<b>Manifestações clínicas</b>	<b>Nº de Doentes</b>
<b>Febre</b>	
Duração da crise	
<2d	1 (14%)
2-5d	3 (43%)
6-10d	2 (29%)
>10	1 (14%)
Temp>38°C	7 (100%)
Nº de crises por ano	
1	
2 – 6	3 (43%)
7 – 12	2 (29%)
>12	2 (29%)
Padrão	
Regular	4 (57%)
Irregular	3 (43%)
<b>Cefaleias</b>	3 (43%)
<b>Conjuntivite</b>	1 (14%)
<b>Artralgias</b>	6 (86%)
<b>Dor Abdominal</b>	4 (57%)
<b>Adenopatias não dolorosas</b>	3 (43%)
<b>Exantema</b>	2 (29%)

## Discussão

Para ter sucesso num registo de doenças raras como as SAIs, é necessário que exista um envolvimento contínuo e permanente de vários centros de referência, quer nacionais quer internacionais. Este envolvimento é essencial para se conseguir agregar um maior número de informação e dados clínicos, nomeadamente em relação às manifestações clínicas, análise genética, diagnóstico, tratamento e prognóstico [1,2]. Só a partir da análise cuidada e comparativa destes dados é que se poderão criar verdadeiros critérios de diagnóstico baseados na evidência para as diferentes SAIs [2].

Um dos tópicos mais relevantes desta análise realizada, e em linha com outros estudos do mesmo género [2,7,11], é o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico ser semelhante: 2,1 anos na presente análise *versus* 1,4 anos no estudo da *Eurofever* [2]. De realçar que das 5 SAIs monogénicas identificadas, apenas 2 ultrapassaram largamente esse tempo médio, o que nos deve alertar para a existência de uma possível falha na identificação dessas síndromes, apesar das melhorias a esse nível na realização do diagnóstico das outras SAIs monogénicas. Não obstante do número crescente de estudos e do conhecimento das SAIs, ainda assim é considerável o tempo entre o início das manifestações clínicas e a realização de um diagnóstico na amostra. O não reconhecimento, a falta de correlação entre os sintomas e um potencial síndrome, assim como a referenciação tardia podem explicar este valor. Contudo, em relação às décadas anteriores e em comparação com estudos semelhantes [1,2,7,11], em que o atraso no diagnóstico em média poderia chegar aos 7 anos [1,2], o atraso no diagnóstico tem sido cada vez menor como se comprova nesta pequena amostra. É necessário a realização de esforços conjuntos para diminuir este tempo. No contexto dos doentes analisados, é de realçar que a maioria dos doentes analisados apresentou as manifestações clínicas em idade pediátrica, sendo seguidos por pediatras e/ou reumatologistas especialistas em doenças reumáticas em idade pediátrica. Desta forma torna-se fundamental a divulgação deste tipo de doenças por todos os pediatras e reumatologistas em Portugal, mas também nos especialistas em Medicina Geral e Familiar, já que são em muitas ocasiões o primeiro contacto que o doente tem com o sistema de saúde português. Uma referenciação mais rápida poderá diminuir o tempo até à realização do diagnóstico. De realçar que as crises auto-inflamatórias recorrentes aumentam a probabilidade de desenvolver complicações como a amiloidose e devem ser rapidamente interrompidas [1,2,6,7]. Atualmente com os tratamentos disponíveis para estas crises, estas consequências são frequentemente evitáveis. A ausência de tratamento das SAIs está associado a um aumento da morbilidade e lesão irreversível a longo prazo, idealmente evitáveis num sistema de saúde desenvolvido [8]. Tendo em conta a diminuição do tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico neste estudo e

em outros realizados na presente década em comparação aos estudos realizados em décadas anteriores [2], sugere-se que o reconhecimento deste tipo de síndromes está a aumentar, ainda que seja necessário diminuir este tempo a fim de evitar crises que podem ocorrer todos os meses como em 44% dos doentes com PFAPA e em 29% dos doentes com SAIND desta análise até ao início do tratamento.

O diagnóstico de doenças raras baseia-se num alto índice de suspeição concretizado na realização de um teste específico, que no caso das SAls é a análise genética e a procura de mutações em genes/exões específicos associados a SAls monogénicas. A maioria dos diagnósticos de SAls são de presunção clínica [1,2], mas o aumento do número de mutações de genes envolvidos na doença auto-inflamatória e o aumento das correlações fenótipo-genótipo, poderá a longo prazo aumentar o número de diagnósticos clínicos sem necessidade de análise genética [4]. Ainda assim, é fundamental a utilização da análise genética para o estabelecimento do diagnóstico definitivo das SAls monogénicas [2,4] e para a continuação da identificação de novas mutações. Com a nova geração de sequenciadores, a análise genética de doentes com análise genética inconclusiva/negativa poderá ser a ferramenta tecnológica que faltava para a identificação de novas mutações, quer para as SAls monogénicas quer para os doentes com SAIND [8].

Em relação aos SAI monogénicos, o doente com FMF, a SAI monogénica mais prevalente a nível mundial [1], não foi detetado alterações no gene MEFV, facto que pode ser expectável visto que entre 10-55% dos doentes com diagnóstico clínico de FMF não se encontra mutação após análise genética [11,12]. Em relação ao tempo de manifestação da sintomatologia da doença, está em linha com a maioria dos casos de FMF descritos, com manifestação clínica em idade precoce [2,6,7]. Outro facto em linha com a literatura é o tempo médio entre início dos sintomas e o tempo de diagnóstico do doente e a média em análises semelhantes ser de 7 anos *versus* 5-6 anos [11,13]. Em relação ao tratamento o doente apresentou uma boa resposta ao tratamento com colquicina.

No doente com TRAPS, a mutação detetada R92Q é uma mutação de baixa penetrância associada a um fenótipo menos grave e com um menor risco de desenvolver amiloidose, uma das complicações mais temidas da TRAPS [14]. Ao contrário de muitos casos descritos na literatura, o doente começou a sua sintomatologia com apenas 1,1 anos, o que não é muito comum para doentes com esta mutação, visto estar mais associada a um início da sintomatologia mais tardio ou mesmo manifestar-se numa idade adulta [14]. Em relação ao tratamento, os corticosteroides e/ou AINEs são usados para o controlo das manifestações clínicas e resolução de crises febris na TRAPS com aparente sucesso [3]. Ao contrário dos dados de análises do Eurofever, o

doente não conseguiu o controlo das manifestações clínicas pelo recurso à corticoterapia. Já em linha com a maioria dos registos de resposta ao tratamento biotecnológico com etanercept, o doente teve uma resposta inicial favorável e incompleta, como a maioria dos doentes descritos. Além disso, encontra-se descrito uma diminuição da resposta ao etanercept [7,14], facto que ocorreu no tratamento deste doente e que justificou a sua interrupção.

No doente com CAMPS a mutação detetada foi no gene CARD14 (tabela 2). O doente começou por realizar metotrexato e ciclosporina para o qual foi refratário. Realizou terapêutica biotecnológica com acitretina, etanercept e adalimumab para o qual também foi refratário. Apresentou uma boa resposta ao ustecinumab com diminuição da sintomatologia. Estes dados são verificados na literatura, onde os doentes com este tipo de psoríase não apresentam ou param de responder a inibidores do fator de necrose tumoral (TNF). O Ustecinumab, um anticorpo monoclonal contra a sub-unidade comum da p40 da interleucina-12 (IL-12) e interleucina-23 (IL-23) que demonstrou ser eficaz, seguro a curto prazo e conveniente no tratamento da CAMPS, contudo a segurança a longo prazo ainda é uma preocupação [16].

Nos dois doentes com diagnóstico clínico com MVD, a análise genética confirmou um dos diagnósticos clínicos com a deteção da mutação c.1129G>A (p.Val377Ile) c.455G>A (p.Cys152Tyr). Como na maioria dos casos de MVD, as manifestações em ambos os casos começaram no primeiro ano de vida, sendo que o tempo entre o início dos sintomas e o de diagnóstico é claramente inferior em comparação a estudos do mesmo género (2,1 anos na presente análise versus até 5-10 anos em análises semelhantes) [17].

Quanto aos doentes com SAIs com fundo genético desconhecido, em particular dos doentes com diagnóstico de PFAPA, 85% dos doentes da análise apresentavam crises iniciais com uma duração entre 2 a 5 dias, uma duração típica deste síndrome [6]. Além disso, a sintomatologia (crises) em média foi iniciada antes dos 5 anos de idade (3,2 anos na análise) em criança saudável entre crises, o que é um ponto a favor do diagnóstico considerado [6]. Outro ponto que reforça os diagnósticos de PFAPA realizados nestes doentes é a regularidade das crises [6], sendo regulares em 89% dos doentes considerados com PFAPA. Todos os doentes com PFAPA foram tratados com corticosteroides no início das crises. Foi registada uma melhoria significativa em todos, induzindo uma remissão da crise até 24 horas após a toma, o que se encontra em linha com os dados da literatura científica [18]. De realçar que apesar de estar descrito um possível aumento da frequência das crises após início da corticoterapia [18], isto não se verificou na análise efetuada.

Em relação ao número de doentes com diagnóstico de SAINd, que na presente análise representavam 16,3% dos doentes, esta percentagem é semelhante ao número de doentes em comparação com análises semelhantes, que rondam entre os 8,5% (estudo da eurofever) [1] e os 23% (dados de um estudo em centro de referência europeu) [11]. Os doentes com SAINd apresentavam manifestações heterogêneas que foram descritas na tabela 4. Evidenciaram uma maior variabilidade na duração da crise, com um padrão mais irregular das crises nestes doentes em comparação com os doentes com PFAPA (43% *versus* 11% respetivamente). Além disso apresentavam mais manifestações clínicas, como artralhas em 86% dos doentes, seguido de dor abdominal em 57% dos doentes e cefaleias e adenopatias não dolorosas em 43%. Quatro doentes com SAINd realizaram análise genética para genes associados a SAIs monogénicos com resultado negativo (tabela 2). Em análises semelhantes, a taxa de identificação de mutações em doente com alto índice de suspeição de SAI monogénica é baixa, com taxas inferiores a 20% na maioria das análises pediátricas [11,20]. No global desta análise, foram realizadas 14 análises genéticas, tendo sido identificadas 3 mutações compatíveis com SAIs monogénicas. Assim a taxa de identificação de mutações foi de 21% no total, o que está em linha com outras séries [1,11]. Porventura estes valores talvez possam melhorar na globalidade com a formulação de algoritmos clínicos mais claros e com as novas técnicas de análise genética. A análise genética no grupo de SAINd pode ser fundamental para a identificação de mutações conhecidas associadas a SAIs ou para a identificação de novas mutações, assim como para comparação de fenótipos de SAIs com mutações diferentes. Em relação ao tratamento, três doentes estavam a realizar corticoterapia no início da crise com boa resposta, 1 doente AINEs também com boa resposta. Em um doente com resposta inicial à corticoterapia, com a diminuição da dose registou-se um aumento da frequência das crises. Por isso foi iniciada a terapêutica biotecnológica com canacinumab com boa resposta (diminuição das crises). Dois doentes não estavam a realizar qualquer tipo de tratamento, um deles por recusa dos pais em iniciar terapêutica.

Os 43 doentes constituem uma amostra de pequena dimensão porque apenas foi considerado os doentes de um centro de referência, o HSM, não se podendo extrair muitas conclusões dos dados obtidos devido à falta de significância estatística. Contudo a expansão desta análise a outros centros e análise conjunta, poderá levar ao estabelecimento dos objetivos anunciados inicialmente nesta discussão, estabelecendo-se uma coorte maior com possibilidade de realização de um seguimento prolongado, estabelecendo dados estatisticamente robustos e com significância clínica que permitirá estabelecer melhores correlações genótipo-fenótipo, de resposta à terapêutica e fatores de prognóstico. Além disso, a informação obtida no Reuma.pt

também poderá ser associada num futuro próximo a outras bases de dados como a *Eurofever* [1], o que poderá ajudar a uma melhor caracterização e padrão clínico das SAls.

## **Conclusão**

Através dos registo dos SAls de forma sistemática pode-se compreender melhor o curso da doença, resposta ao tratamento e prognóstico. Esta ferramenta pode também ser um auxiliar precioso no estabelecimento de correlações genótipo-fenótipo, identificação de novas mutações e até novos SAls. De realçar que apesar das SAls serem pouco frequentes e da maioria dos médicos nunca ter encontrado na clínica doentes com SAls, é importante estar alerta para o seu diagnóstico.



## Referências

- [1]-Ozen S, Frenkel J, Ruperto N, Gattorno M. The Eurofever Project: towards better care for autoinflammatory diseases. *European Journal of Pediatrics*. 2011;170(4):445-452.
- [2]-Toplak N, Frenkel J, Ozen S, Lachmann H, Woo P, Kone-Paut I et al. An International registry on Autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71(7):1177-1182.
- [3]- ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;72(5):678-685.
- [4]-Touitou I. Inheritance of autoinflammatory diseases: shifting paradigms and nomenclature. *Journal of Medical Genetics*. 2013;50(6):349-359.
- [5]-Jesus A, Oliveira J, Terreri M, Fujihira E, Watase M et al. Pediatric hereditary autoinflammatory syndromes. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(5):353-366.
- [6]-Pepper RJ, Lachmann HJ. Autoinflammatory Syndromes in Children Indian J Pediatr. 2016 Mar;83(3):242-7
- [7]-Lachmann H, Toplak N. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation. *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec;73(12):2160-7
- [8]-Almeida de Jesus, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: Concept and clinical manifestations. *Clinical Immunology*. 2013;147(3):155-174.
- [9]-Canhão H, Faustino A, Fonseca JE, Registo Nacional de Doentes Reumáticos, Reuma.pt. Observatório Nacional de Doenças Reumáticas. 2013; 199-220
- [10]-Canhão H, Faustino A, Martins F, Fonseca JE on behalf of the Rheumatic Diseases Portuguese Register Board Coordination, Portuguese Society of Rheumatology. Reuma.pt the rheumatic diseases Portuguese register. *Acta Reumatol Port*2011;36:45-56.
- [11]- Hernández-Rodríguez J, Ruíz-Ortiz E, Tomé A, Espinosa G, González-Roca E, Mensa-Vilaró A et al. Clinical and genetic characterization of the autoinflammatory diseases diagnosed in an adult reference center. *Autoimmunity Reviews*. 2016;15(1):9-15.
- [12]-Lachmann H, Papa R, Gerhold K, Obici L, Touitou I, Cantarini L et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;73(12):2160-2167.
- [13]- Soriano A, Manna R. Familial Mediterranean fever: new phenotypes. *Autoimmun* 515 Rev2012; 12:31–7

- [14]- Quillinan, N., Mannion, G., Mohammad, A., Coughlan, R., Dickie, L., McDermott, M. and McGonagle, D. (2011). Failure of sustained response to etanercept and refractoriness to anakinra in patients with T50M TNF-receptor-associated periodic syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(9), pp.1692-1693.
- [15]-Nobakht H, Zamani F, Ajdarkosh H, Mohamad zadeh Z, Fereshtehnejad S, Nassaji M. 527 Adult-onset familial Mediterranean fever in north western Iran; clinical feature and 528 treatment outcome. *Middle East J Dig Dis* 2011;3:50–5
- [16]-Gottlieb A Narang K. Ustekinumab in the treatment of psoriatic arthritis: latest findings and clinical potential. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2013;5(5):277-285.
- [17]-Leslie KS, Lachmann HJ, Bruning E, et al. Phenotype, genotype, and sustained response to anakinra in 22 patients with autoinflammatory disease associated with CIAS-1/NALP3 mutations. *Arch Dermatol* 2006;142:1591–7
- [18]- Bilgen SA, Kilic L, Akdogan A, et al. Effects of anti-tumor necrosis factor agents for familial Mediterranean fever patients with chronic arthritis and/or sacroiliitis who were resistant to colchicine treatment. *J Clin Rheumatol* 2011;17:358–62.
- [19]- Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child* 2006;91:981–4.
- [20]- Muscari I, Iacoponi F, Cantarini L, Lucherini O, Simonini G, Brizi M et al. The diagnostic evaluation of patients with potential adult-onset autoinflammatory disorders: Our experience and review of the literature. *Autoimmunity Reviews*. 2012;12(1):10-13.